

Quantifizierung bestimmter Grapho-Elemente
des EEG im natürlichen Nachtschlaf und unter
Einwirkung von Mepiprazol

Walter Siebert

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie
und EEG-Diagnostik

(Leitung: Prof. Dr. J. KUGLER)

der Psychiatrischen Klinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. H. HIPPIUS)

Quantifizierung bestimmter Grapho-Elemente des EEG
im natürlichen Nachtschlaf
und unter Einwirkung von Mepiprazol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Walter Siebert
aus Monheim/Bay

München 1980



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. HIPPIUS
Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 4. 81

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Problem	5
II. Material	6
III. Methode	8
1. Technik	8
2. Auswertung	11
IV. Beobachtungen	14
1. Die Grapho-Elemente im gesamten Nachtschlaf	14
2. Die Grapho-Elemente im ersten Schlafzyklus	20
3. Die Grapho-Elemente im zweiten Schlafzyklus	22
4. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Nächten	26
4.1. Die Unterschiede zwischen der 1. und der 2.Nacht	26
4.2. Die Unterschiede zwischen der 2. und der 3.Nacht	26
4.3. Die Unterschiede zwischen der 3. und der 4.Nacht	27
4.4. Die Unterschiede zwischen der 4. und der 5.Nacht	28
4.5. Die Unterschiede zwischen der 1. und den beiden folgenden Nächten	29
4.6. Die Unterschiede zwischen den Wirkstoff- und den Placebonächten	32
5. Die Unterschiede zwischen den Versuchspersonen mit 10 mg und denen mit 5 mg Mepiprazol	34
6. Die Verteilung der Grapho-Elemente auf die EEG-Stadien in der Einteilung nach RECHTSCHAFFEN	35
7. Die Verteilung der Grapho-Elemente auf die EEG-Stadien in der Einteilung nach KUGLER	44
V. Diskussion	52
VI. Zusammenfassung	56
VII. Literatur	57

Meinen Eltern

I. P R O B L E M

Bei der Untersuchung des Schlafes werden die elektroenzephalographischen Stadien zum Bestimmen der zyklischen Variationen des Schlafes benützt. Dabei geht man hauptsächlich vom Gemisch bestimmter Frequenzanteile in den EEG-Kurven aus. Besonders kennzeichnende Wellenformen haben dabei Bedeutung (RECHTSCHAFFEN und KALES 67). In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich aus der Analyse besonderer Formelemente der EEG-Kurven Beziehungen zur Schlaftiefe errechnen lassen und mit ausreichender Verlässlichkeit zum Einteilen von Schlafstadien benützt werden können. Dabei soll gleichzeitig eine Beziehung zwischen der Schlafstadieneinteilung von RECHTSCHAFFEN und KALES (67) und der von KUGLER (66) hergestellt werden. Es ist zu klären, ob die wesentlichen EEG-Kennzeichen des Schlafes in beiden Einteilungsvorschlägen gleich gut oder in einem von beiden besser als im anderen berücksichtigt werden.

Darüberhinaus soll geprüft werden, in welchen Meßgrößen der Effekt der ersten Nacht (d.h. Behinderung des Ein- und Durchschlafens während der ersten Untersuchung in der ungewohnten Umgebung unter Laboratoriumsbedingungen) am deutlichsten zum Ausdruck kommt, ob die besonderen Grapho-Elemente des Schlafes bei Gabe eines Hypnotikums (Mepiprazol) Unterschiede der Schlafzyklen aufdecken helfen und ob diese Unterschiede bei verschiedenen hohen Dosen des Hypnotikums gleich oder verschieden groß sind.

II. MATERIAL

Es wurden insgesamt 8 gesunde Versuchspersonen im Alter von 21 bis 35 Jahren je 5 Nächte lang kontrolliert (Tab. 1). Das ergab insgesamt 40 polygraphische Registrierkurven. Es handelte sich ausschließlich um männliche Versuchspersonen. Die Registrierdauer betrug zwischen 400 und 560 Minuten. Eine Übersicht über die Versuchspersonen und die Registrierdauer gibt die untenstehende Tabelle.

Tab. 1

Vp.-Nr.	Name	Alter	Registrierdauer in Min				
			in der	1.	2.	3.	4. 5. Nacht
1	KU. Wo.	21 J		531	525	543	476 560
2	LE. Ma.	24 J		491	520	498	510 489
3	SCHÖ. Ru.	22 J		478	480	492	506 530
4	LA. Mi.	25 J		460	480	550	482 520
5	SE. Ja.	21 J		484	424	486	494 480
6	OC. Re.	26 J		536	522	444	514 470
7	KÖ. He.	35 J		528	520	520	558 516
8	ZW. Al.	29 J		400	434	494	504 472

Übersicht über die Versuchspersonen und die Dauer der Registrierung

Bei dem verwendeten Hypnotikum handelte es sich um die Substanz Mepiprazol, das nach RENNEKAMP (71) und LÜCKER (70) eine sedierende Wirkung haben soll. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt nach Gabe per os ein bis zwei Stunden.

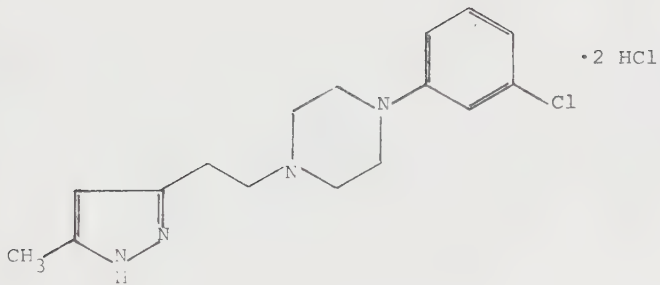


Abb. 1:

Strukturformel von Mepiprazol (EMD 16-923)
(Bichlorhydrat von 1-(3-Chlorphenyl)-4-
(2[5methyl-3 pyrazoly1] äthyl) piperazin)

III. M E T H O D E

In der Zeit vom 7.12.1971 bis zum 4.6.1971 wurde mit den genannten Versuchspersonen ein Doppelblindversuch durchgeführt. In den ersten drei Nächten bekam jede der Versuchspersonen jeweils ca. 1 Stunde vor Beginn der Registrierung ein Dragee Placebo, in der 4. und 5. Nacht bekamen die Versuchspersonen Nr. 2, 3, 5 und 8 je ein Dragee mit 5 mg Mepiprazol, die Versuchspersonen Nr. 1, 4, 6 und 7 je ein Dragee mit 10 mg Mepiprazol.

1. Technik

Die Kurven wurden mit einem 16-Kanal-EEG-Gerät (Schwarzer) registriert. 10 Kanäle dienten dem EEG, ein Kanal wurde für die Aufzeichnung von einem Elektromyogramm vom rechten musculus temporalis benutzt, je einer für ein Okulogramm, ein EKG, ein Pneumotachogramm und ein Mechanogramm (Mikrovibration, Philips Erschütterungsmesser, rechter Unterschenkel). Die Elektroden für das EEG wurden entsprechend dem internationalen 10-20-System in zwei bipolaren parasagittalen Reihen angeordnet (Abb. 2).

Die Methode der Ableitung der anderen Meßgrößen ist für unsere Aufgabe bedeutungslos. Der Raum, in dem die Versuche durchgeführt wurden, war abgedunkelt, faradisch abgeschirmt und durch einen Vorhang vom Registrierraum getrennt. Die Elektrodenkabel gewährten den Versuchspersonen während des Schlafes genügend Bewegungsfreiheit und waren kaum spürbar. Keine der Versuchspersonen beklagte sich über mangelnden Bewegungsspielraum, Lärmbelästigung oder Belästigung durch die Elektroden.

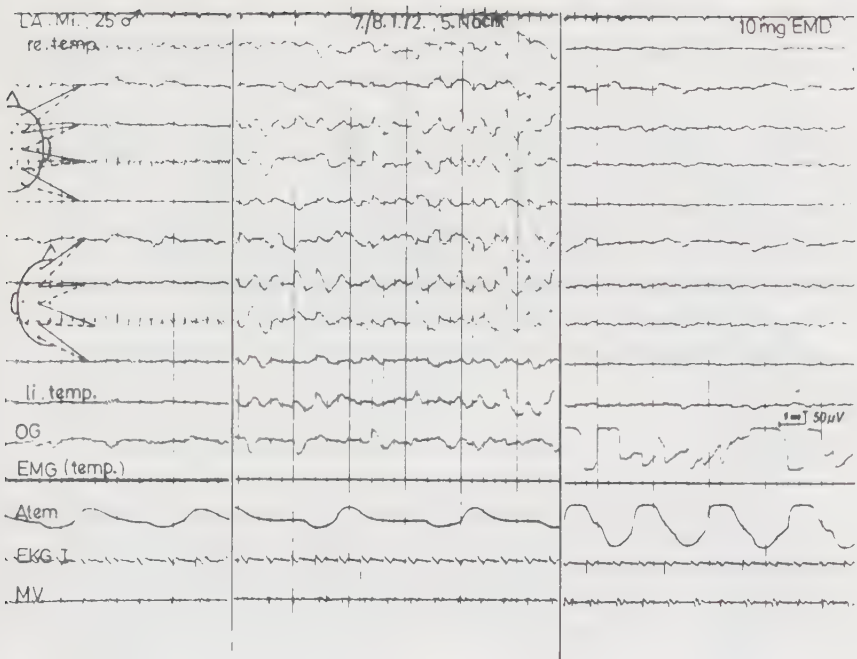


Abb. 2:

Verschiedene EEG-Stadien bei Nachtschlafableitung (gesunde Versuchsperson LA. Mi., 25 a, m., vom 7.1.72).

Linker Bildteil: Wachzustand mit regelmäßiger, spindeliger 9-10/s-Tätigkeit, 20-40 Mikrovolt. Im Okulogramm (OG) niedrige, rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EMG (rechter Musculus temporalis) tonische Spannung. Atem regelmäßig, flach, Frequenz 15/min. Im EKG (linker Arm - rechter Arm) Sinusrhythmus mit respiratorischen Pulsfrequenzschwankungen von 53-74. Im Mechanogramm (rechter Unterschenkel) Mikrovibrationen (MV) mit pulssynchroner Gliederung.

Mittlerer Bildteil: kontinuierliche 1-2/s-Tätigkeit bis 200 Mikrovolt, von rascheren 7-9/s-Wellen mit 20 Mikrovolt überlagert (EEG-Stadium 4/E). Im EMG keine tonische Aktivität. Im Okulogramm einstreuende EEG-Tätigkeit. Atem regelmäßig, Frequenz 14/min., EKG Frequenz 66-75/min., Mikrovibrationen unverändert.

Rechter Bildteil: REM-Periode mit gemischter, niedriger, langsamer 5-6 und rascherer 7-8/s-Tätigkeit bis 20 Mikrovolt und unterlagerten, niedrigen 2-3/s-Wellen (EEG-Stadium 1/B o). Im Okulogramm unregelmäßige Serie von hohen, raschen Augenbewegungen. Atem tief, beschleunigt, Frequenz 20-22/min., Pulsfrequenz 65-67/min., Mikrovibrationen unverändert.

5. Nacht

Proband: Leistner 97

geb.: 23. 11. 47

datum: 19/10.10.71

14

Zeit	1.7	5AB	LEP	LEI	Wass	Hand	1	2	3	4	5	6
	B0						48	14		1		2
	0						45	14	1	1		1
2'32'	0						48	12		1	3	
	A								1		2	3
	0						45	15	360		4	1
34'	0						48	13			2	
	0									4	1	1
	1						48	9		2	2	1
36'	0						45	12		1		
	0									1		1
	0						45	12				2
38'	1						51	12	1	1	1	1
	1								4		1	
	1						45	15		1		1
40'	1						45	12	360	1	2	1
	2								3		1	2
	1						45	10				2
42'	2						45	9	2	1		1
	A2	3							3			2
	B0	2		2	2		45	10				1
44'	B2						45	13	3	1		2
	B1						18					4
	0						18	45	15			2
46'	0						18	48	7		1	1
	A2	4	1		2	1	28					
	2	2	2		1	1	28	57	11			
48'	B0		3				45	13	360			1
	0									2		1

Abb. 3:

Auszug der visuell bestimmten Aufzeichnungen einer Versuchsperson (Versuchsperson 2 LE. Ma. - 5. Nacht)

2. Auswertung

Von den verfügbaren Nachtschlafkurven waren die Schlafstadien in allen aufeinander folgenden 40-s-Epochen bereits visuell bestimmt worden (Abb. 3). Es wurden nun die besonderen Grapho-Elemente analysiert. Dabei wurden deren Häufigkeit mit bestimmten Indexwerten angegeben:

Sigma-Spindeln wurden in Werten geschätzt, die der Prozentzeit ihres Bestehens in einer 40-s-Epoche entsprechen. Dabei besagt die Indexzahl Null, daß in der gesamten 40-s-Epoche Sigma-Spindeln fehlten, die Zahl 5, daß sie in 50 % der Zeit bestanden. Die dazwischen liegenden Werte geben analoge Prozentzeiten an. Die Indexzahl 10 würde besagen, daß in der gesamten Epoche Sigma-Spindeln bestanden.

Vertexwellen wurden in ihrer absoluten Häufigkeit pro 40-s-Epoche gezählt. K-Komplexe wurden ebenso wie die Vertexwellen in absoluten Zahlen angegeben.

Rho-Serien wurden in Prozentzeit-Werten analog den Sigma-Spindeln geschätzt.

Rho-Wellen sind nach Kugler als Serien kleiner positiver steiler Wellen in der Okzipitalregion definiert. Sie sind den Lamda-Wellen des Wachzustandes sehr ähnlich, treten aber in Schläfrigkeitsstadien auf. Die Bezeichnung der übrigen Grapho-Elemente entspricht den klassischen Definitionen.

Sodann wurden folgende Werte errechnet:

- 1) Von den einzelnen Nachtschlafkurven die Summe der einzelnen Indexwerte (Tab. 3 - 10) und deren Mittelwert für eine 40-s- Epoche (Tab. 12 - 19)

- 2) Von den einzelnen Nachtschlafkurven die Summe der Indexwerte für die einzelnen Schlafzyklen (Tab. 21 - 28 und 30 - 37) und deren Mittelwert für eine 40-s-Epoche (Tab. 29 und 38)
- 3) Die Durchschnittswerte der Indices für die einzelnen EEG-stadien (Tab. 47 - 54). Dabei wurden zwei Einteilungsvorschläge verglichen der von RECHTSCHAFFEN und KALES (1967) und die von KUGLER (1966) modifizierte Schlafstadieneinteilung nach LOOMIS (Tab. 2).

Zu Vergleichszwecken wurden Graphiken angefertigt, in denen die Mittelwerte der Indizes für eine 40-s-Epoche für die ersten Schlafzyklen jeder einzelnen Nacht, für die zweiten Schlafzyklen jeder einzelnen Nacht und die Gesamt-Mittelwerte der einzelnen Nächte angegeben sind (Abb. 7 - 10).

Aus diesen kann man entnehmen,

- ob Unterschiede zwischen der ersten und zweiten und den nachfolgenden Nächten bestanden,
- ob Unterschiede zwischen erstem und zweitem Schlafzyklus bestanden,
- ob zwischen den Schlafverläufen nach Placebo und nach Gabe eines Hypnotikums Unterschiede bestanden,
- ob Unterschiede nach Gabe von 5 und 10 mg Mepiprazol/Nacht bestanden.

Tab. 2

	Rechtschafflen	Dement und Kleitmann	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Wellenmuster	
								führendes Kennzeichen	Reaktion
NON REM	W					Wachheit	A ₀	α okz., Normvariante	Vis. Blockade-Reaktion (VBR)
	1	I	A	I		verringerte Vigilanz Hypovigilanz	A ₁ A ₂	α -Diffusion α niedrig, spärlich, langsam δ niedrig	VBR verringert VBR paradox
			B	2a	very slight sleep	Schlaftrigkeit	B ₀	δ niedrig	VBR fehlt
				2b			B ₁	α vereinzelt δ niedrig bis mittelhoch	niedrige Vertex-Wellen
				2c			B ₂	δ mittelhoch, α spärlich	hohe Vertex-Wellen
	2	II	C	3	light sleep	leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	δ hoch 30% d. Zeit, δ hoch 50% d. Zeit, δ hoch, langsam kontinuierlich	K-Komplexe
	3	III	D	4	moderately deep sleep	mittlerer Schlaf	D ₁ D ₂ D ₃	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe α-Aktivation
	4	IV	E	5	very deep sleep	tiefer Schlaf	E	δ kontinuierlich	keine
						Narkose, Koma	F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine
	REM	V	REM	0	early morn. sleep	rasche Augenbewegungs-Perioden	B, REM	niedrig, rasch A ₁ -B ₂ mit Augenbewegung	z. T. keine (B) z. T. Vertex-Wellen

Einteilung der Schlafstadien

IV. B E O B A C H T U N G E N

1. Die Grapho-Elemente im gesamten Nachtschlaf

Die folgenden Tabellen 3 - 10 geben die Summe der Indexwerte der einzelnen Grapho-Elemente für den ganzen Nachtschlaf von den einzelnen Versuchspersonen an.

Tab. 3

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	523	156	487	11
2.	256	27	328	1
3.	659	151	409	107
4.	25	51	345	4
5.	334	59	287	9

Werte von Vp.1 KU.Wo.

Tab. 4

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	698	342	530	232
2.	845	288	508	107
3.	523	379	483	36
4.	539	284	518	278
5.	702	233	681	199

Werte von Vp.2 LE.Ma.

Tab. 5

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	645	672	798	102
2.	717	542	864	141
3.	532	478	458	162
4.	139	273	267	223
5.	258	329	507	246

Werte von Vp.3 SCHÖ.Ru.

Tab. 6

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	683	124	1025	126
2.	599	66	751	145
3.	1221	63	980	530
4.	189	71	475	189
5.	345	72	609	368

Werte von Vp.4 LA.Mi.

Tab. 7

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	407	122	704	109
2.	287	78	696	288
3.	175	50	608	407
4.	88	130	689	207
5.	215	68	775	71

Werte von VP.5 SE.Ja.

Tab. 8

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	331	71	635	81
2.	886	72	410	17
3.	507	74	359	8
4.	536	132	562	112
5.	675	15	564	60

Werte von VP.6 OC.Re.

Tab. 9

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	1168	287	378	108
2.	755	337	441	70
3.	1006	175	334	2
4.	1176	271	635	11
5.	3886	48	693	35

Werte von Vp.7 KÖ.He.

Tab. 10

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	958	76	605	26
2.	446	109	349	46
3.	756	126	423	166
4.	629	293	499	190
5.	607	123	519	43

Werte von Vp.8 ZW.Al.

Die Summe der Indexwerte aller 8 Versuchspersonen in den 5 Nächten (Abb. 5) ergab, dividiert durch 8 die Durchschnittswerte (Tab. 11).

Einen Überblick über die absolute Häufigkeit und das zahlenmäßige Verhältnis der einzelnen Grapho-Elemente zueinander gibt Abbildung 4.

Bei Abb. 5 ist zu beachten, daß für die einzelnen Grapho-Elemente der jeweils günstigste Maßstab gewählt wurde, daß die 4 Ordinaten demzufolge nicht übereinstimmen.

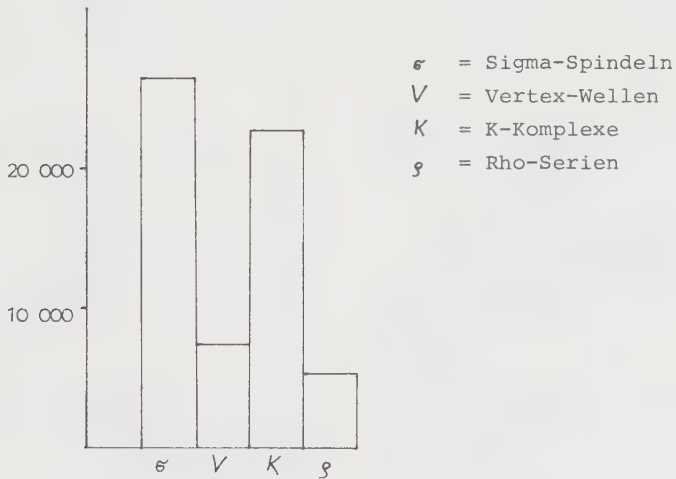


Abb. 4

Summe der Grapho-Elemente von allen fünf Nächten

Tab. 11

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	676,625	231,250	645,250	99,375
2.	598,875	189,875	543,375	101,875
3.	672,375	187,125	506,750	177,250
4.	415,125	188,125	498,750	151,750
5.	877,750	118,375	579,375	128,875

Durchschnittswerte aller 8 Versuchspersonen
Σ der Indexwerte dividiert durch 8

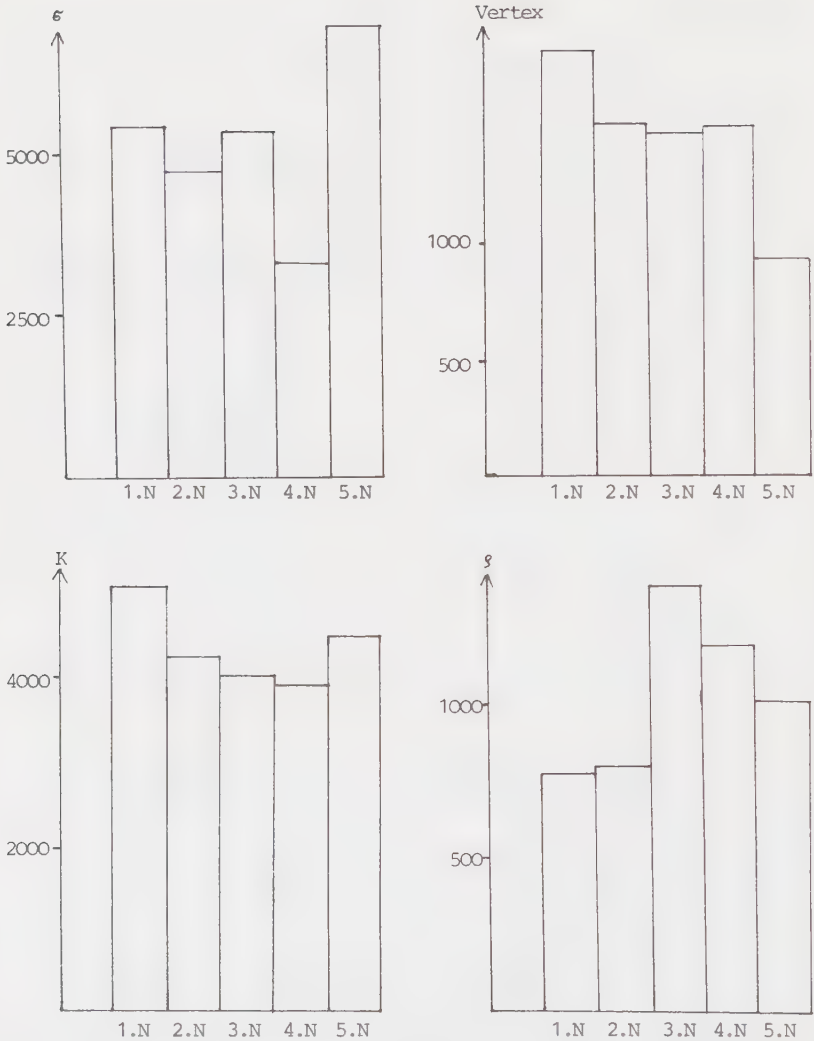


Abb. 5

Gesamtzahl der einzelnen Grapho-Elemente in den fünf Versuchsnächten

Da die Registrierdauer der Versuchspersonen nicht immer gleich lang war (Tab. 1), wurden die Mittelwerte der Indexzahlen der Grapho-Elemente für eine 40-s-Epoche errechnet. Die Tabellen 12 - 19 geben diese Mittelwerte analog zu den Tab. 3 - 10 wieder:

Tab. 12

	Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	0,656	0,196	0,611	0,014	
2.	0,325	0,034	0,416	0,001	
3.	0,808	0,185	0,501	0,131	
4.	0,035	0,071	0,483	0,006	
5.	0,397	0,070	0,340	0,011	

Durchschnittswerte von VP.1 KU.Wo.

Tab. 13

	Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	0,984	0,465	0,720	0,315	
2.	1,082	0,369	0,650	0,137	
3.	0,698	0,506	0,645	0,048	
4.	0,704	0,371	0,676	0,363	
5.	0,955	0,317	0,927	0,271	

Durchschnittswerte von Vp.2 LE.Ma.

Tab. 14

	Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	0,898	0,936	1,111	0,142	
2.	0,996	0,753	1,200	0,196	
3.	0,634	0,648	0,621	0,220	
4.	0,183	0,359	0,351	0,293	
5.	0,325	0,414	0,638	0,309	

Durchschnittswerte Vp.3 SCHÖ.Ru.

Tab. 15

	Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	0,986	0,179	1,483	0,182	
2.	0,832	0,092	1,043	0,201	
3.	1,476	0,076	1,185	0,641	
4.	0,261	0,098	0,656	0,261	
5.	0,442	0,092	0,781	0,472	

Durchschnittswerte von Vp.4 LA.Mi.

Tab. 16

	Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	0,561	0,168	0,970	0,150	
2.	0,451	0,122	1,093	0,452	
3.	0,240	0,068	0,833	0,558	
4.	0,118	0,175	0,927	0,279	
5.	0,298	0,094	1,073	0,098	

Durchschnittswerte von Vp.5 SE.Ja.

Tab. 17

	Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	0,412	0,088	0,790	0,101	
2.	1,130	0,092	0,523	0,022	
3.	0,759	0,111	0,537	0,012	
4.	0,694	0,171	0,728	0,145	
5.	0,957	0,021	0,800	0,085	

Durchschnittswerte von Vp.6 OC.Re.

Tab. 18

	Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	1,475	0,362	0,477	0,136	
2.	0,967	0,431	0,565	0,090	
3.	1,286	0,224	0,427	0,003	
4.	1,405	0,324	0,759	0,013	
5.	5,021	0,062	0,895	0,045	

Durchschnittswerte von Vp.7 KÖ.He.

Tab. 19

	Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	1,594	0,126	1,007	0,043	
2.	0,685	0,167	0,536	0,071	
3.	1,017	0,170	0,569	0,223	
4.	0,830	0,387	0,658	0,251	
5.	0,856	0,173	0,732	0,061	

Durchschnittswerte von Vp.8 ZW.Al.

Analog der Tabelle 11 gibt die Tabelle 20 den Durchschnitt der Indexzahlen des ganzen Nachtschlafes von allen 8 Versuchspersonen, bezogen auf eine 40-s-Epoche an:

Tab. 20

<u>Nacht</u>	<u>Sigma</u>	<u>Vertex</u>	<u>K</u>	<u>Rho</u>
1.	0,923	0,315	0,879	0,135
2.	0,817	0,259	0,742	0,139
3.	0,878	0,247	0,670	0,234
4.	0,547	0,248	0,657	0,200
5.	1,158	0,156	0,765	0,170

Durchschnittswerte aller 8 Versuchspersonen =
$$= \frac{\sum \text{Grapho-Elemente}}{\sum 40\text{-s-Epochen}}$$

Die Änderungen der Durchschnittswerte der einzelnen Grapho-Elemente in den fünf Versuchsnächten (Abb. 6) unterschieden sich nur unwesentlich von den Änderungen der Gesamtzahl der Grapho-Elemente (Abb. 5).

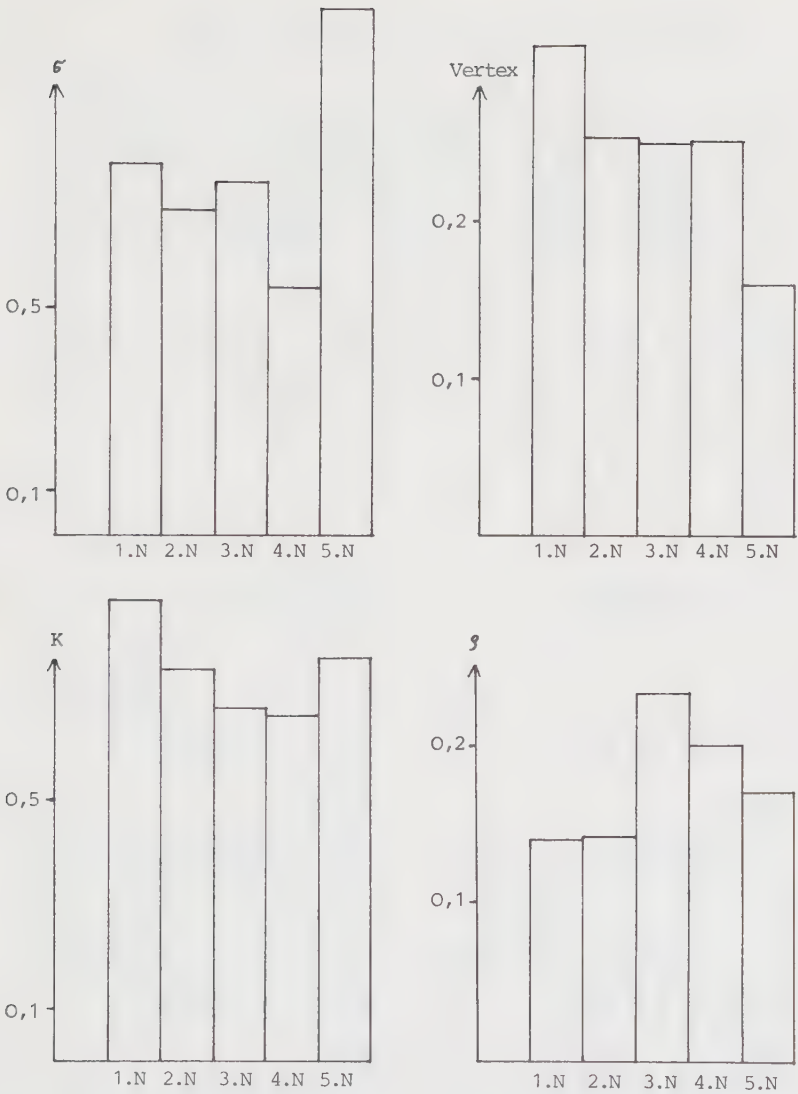


Abb. 6:

Durchschnittswerte der einzelnen Graphoelemente in den fünf Versuchsnächten bezogen auf 40-s-Epochen

2. Die Grapho-Elemente im ersten Schlafzyklus

Da jedoch nicht nur die Mittelwerte aus der gesamten Schlafdauer interessierten, wurden auch die Mittelwertindizes der einzelnen Grapho-Elemente vom ersten Schlafzyklus sowie der Mittelwert derselben, bezogen auf eine 40-s-Epoche, errechnet und in den Tabellen 21 - 28 wiedergegeben:

Tab. 21

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	53	22	99	5
2.	12	9	73	0
3.	35	22	65	11
4.	13	12	56	2
5.	39	15	71	0

Werte von Vp.1 KU.Wo.

Tab. 22

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	359	183	303	100
2.	53	65	50	7
3.	45	97	45	6
4.	37	12	58	77
5.	106	67	142	10

Werte von Vp. 2 LE.Ma.

Tab. 23

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	284	349	392	57
2.	221	146	262	62
3.	+14	7	30	9
4.	11	61	28	50
5.	17	52	30	25

Werte von VP.3 SCHÖ.Ru.

Tab. 24

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	271	40	268	53
2.	+56	7	64	12
3.	124	12	96	6
4.	33	12	45	31
5.	47	17	79	75

Werte von Vp.4 LA.Mi.

Tab. 25

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	110	23	181	25
2.	32	10	101	42
3.	53	2	105	59
4.	10	23	213	53
5.	20	20	221	17

Werte von Vp.5 SE.Ja.

Tab. 26

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	26	16	151	5
2.	301	29	146	11
3.	66	7	85	0
4.	31	15	28	21
5.	187	5	66	30

Werte von Vp.6 OC.Re.

Tab. 27

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	574	101	105	31
2.	197	54	51	1
3.	369	29	68	0
4.	457	120	278	1
5.	618	16	85	6

Werte von Vp.7 KÖ.He.

Tab. 28

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	194	33	163	23
2.	84	43	104	12
3.	128	74	103	8
4.	61	43	79	9
5.	37	50	25	27

Werte von Vp.8 ZW.AL.

+ = unvollständig

Tab. 29

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	1,058	0,415	0,940	0,169
2.	0,910	0,345	0,810	0,140
3.	0,942	0,282	0,675	0,112
4.	0,579	0,303	0,696	0,216
5.	0,944	0,213	0,633	0,167

Durchschnittswerte im 1. Schlafzyklus pro 40-s-Epoche

3. Die Grapho-Elemente im zweiten Schlafzyklus

Ebenso wie mit den Indexwerten des ersten Schlafzyklus wurde auch mit denen des zweiten Schlafzyklus verfahren.

Tab. 30

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	59	28	74	0
2.	36	4	86	0
3.	198	24	105	0
4.	4	18	149	0
5.	13	1	65	0

Werte von Vp.1 KU.Wo.

Tab. 32

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	142	83	176	14
2.	230	121	275	14
3.	116	50	138	18
4.	31	55	71	25
5.	88	52	52	186

Werte von Vp.3 SCHÖ.Ru.

Tab. 34

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	44	15	90	7
2.	97	44	388	76
3.	4	15	225	9
4.	12	41	184	21
5.	8	7	206	2

Werte von Vp.5 SE.Ja.

Tab. 36

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	312	74	82	21
2.	89	59	96	7
3.	131	27	56	0
4.	194	27	82	0
5.	982	2	245	3

Werte von Vp.7 KÖ.He.

Tab. 31

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	224	129	139	40
2.	192	10	119	15
3.	159	67	130	5
4.	214	62	183	51
5.	60	16	68	0

Werte von Vp.2 LE.Ma.

Tab. 33

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	177	13	266	11
2.	129	3	212	10
3.	274	13	274	1
4.	1	8	69	6
5.	15	4	111	30

Werte von Vp.4 LA.Mi.

Tab. 35

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	111	28	174	3
2.	309	18	113	2
3.	199	27	109	5
4.	49	12	65	0
5.	139	3	221	6

Werte von Vp.6 OC.Re.

Tab. 37

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	331	8	171	0
2.	49	15	35	0
3.	193	7	139	6
4.	95	28	80	3
5.	200	8	193	5

Werte von Vp.8 ZW.Al.

Tab. 38

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	1,261	0,341	1,056	0,088
2.	1,049	0,254	1,228	0,115
3.	1,222	0,222	1,136	0,043
4.	0,532	0,223	0,783	0,094
5.	1,480	0,091	1,273	0,065

Durchschnittswerte im 2. Schlafzyklus pro 40-s-Epoche

Die Mittelwerte der einzelnen Grapho-Elemente zeigten im gesamten Nachtschlaf und in den einzelnen Schlafzyklen ähnliche Unterschiede (Abb. 7 - 10).

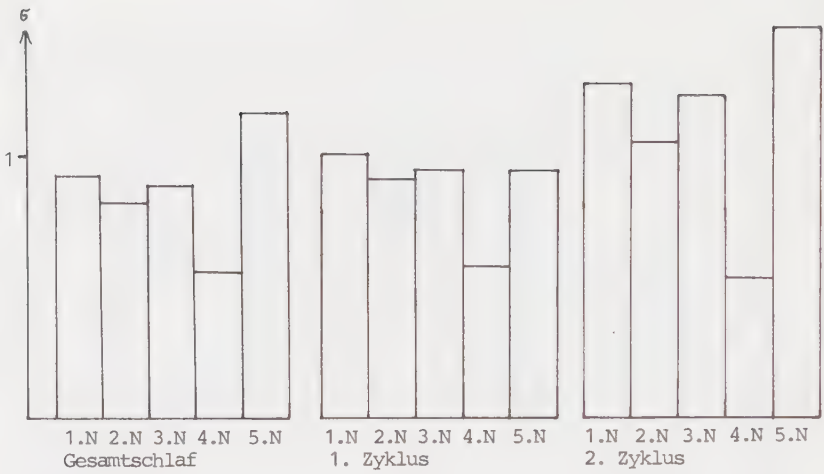


Abb. 7

Durchschnittswerte pro 40-s-Epoche der Sigma-Spindeln für den gesamten Nachtschlaf, für den ersten und für den zweiten Schlafzyklus

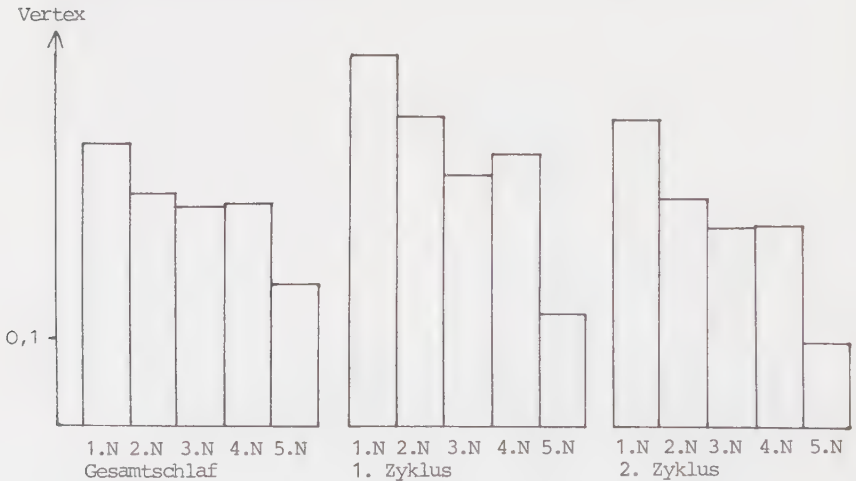


Abb. 8

Durchschnittswerte pro 40-s-Epoche der Vertex-Wellen für den gesamten Nachtschlaf, für den ersten und für den zweiten Schlafzyklus

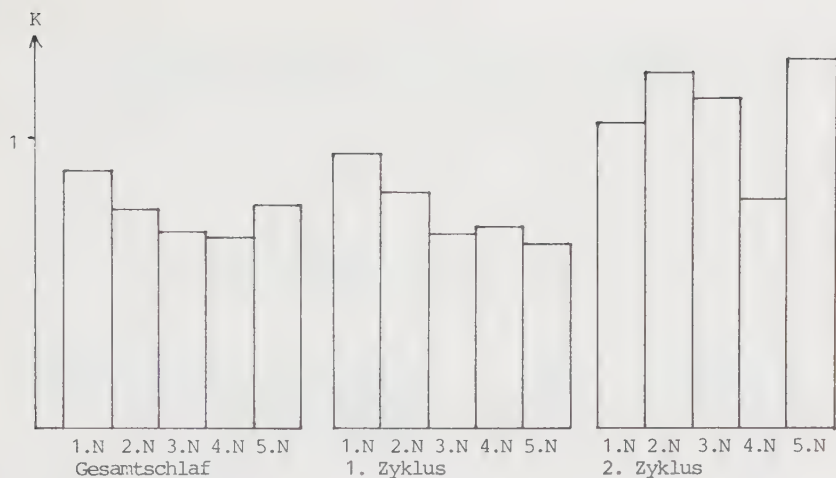


Abb. 9

Durchschnittswerte pro 40-s-Epoche der K-Komplexe für den gesamten Nachtschlaf, für den ersten und für den zweiten Schlafzyklus

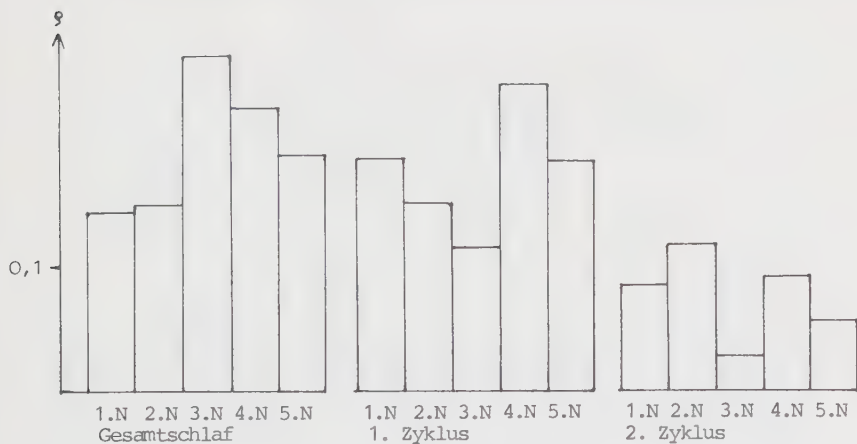


Abb. 10

Durchschnittswerte pro 40-s-Epoche der Rho-Serien für den gesamten Nachtschlaf, für den ersten und für den zweiten Schlafzyklus

4. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Nächten

4.1 Die Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten Nacht

Es konnte gezeigt werden, daß zwischen den Indexwerten der ersten und zweiten Nacht Unterschiede bestanden:

Die Indexwerte fielen von der ersten zur zweiten Nacht generell ab, nur für die Rho-Werte ergab sich ein leichter Anstieg (Tab. 39). In den folgenden Übersichten (Tab. 39 - 42) bedeutet ein positives Vorzeichen einen Anstieg, ein negatives Vorzeichen ein Absinken der Indexwerte. Die erste Zeile gibt den Absolutwert der Unterschiede an, die zweite den Unterschied bezogen auf eine 40-s-Epoche. Die Zeilen drei und vier geben die gleichen Werte in analoger Reihenfolge umgerechnet in Prozent wieder.

Tab. 39

	<u>Sigma</u>	<u>Vertex</u>	<u>K</u>	<u>Rho</u>
Abs	- 622	- 331	- 815	+ 20
M/40s	- 0,106	- 0,056	- 0,137	+ 0,004
Abs %	- 11,5 %	- 17,9 %	- 15,8 %	+ 2,5 %
M %	- 11,5 %	- 17,8 %	- 15,6 %	+ 3,0 %

Unterschiede zwischen der 1. und der 2. Nacht

4.2 Die Unterschiede zwischen der zweiten und der dritten Nacht

Von der zweiten zur dritten Nacht bestanden wesentlich geringere Unterschiede, vor allem, wenn man den Durchschnitt der vier verschiedenen Indexwerte betrachtete (Tab. 40).

Während die Werte für Vertex-Wellen und K-Komplexe weiterhin, allerdings nur geringfügig abnahmen, nahmen die Sigma-Werte wieder zu. Die Rho-Werte zeigten jedoch einen unerwartet großen Anstieg.

Tab. 40

	Sigma	Vertex	K	Rho
<u>Abs</u>	+ 524	- 23	- 293	+ 603
<u>M/40s</u>	+ 0,061	- 0,012	- 0,072	+ 0,104
<u>Abs</u> %	+ 10,9 %	- 1,5 %	- 6,1 %	+ 74,0 %
<u>M</u> %	+ 7,5 %	- 4,6 %	- 9,7 %	+ 74,9 %

Unterschiede zwischen der 2. und 3. Nacht

4.3 Die Unterschiede zwischen der dritten und der vierten Nacht

Der Unterschied zwischen der dritten und vierten Nacht (Tab. 41) bestand vor allem darin, daß die Werte für Sigma und Rho, die zuletzt ansteigende Tendenz gezeigt hatten, nun erheblich sanken. Die Vertex- und K-Indices zeigten keine nennenswerten Unterschiede.

Tab. 41

	Sigma	Vertex	K	Rho
<u>Abs</u>	- 1994	+ 9	- 64	- 204
<u>M/40s</u>	- 0,331	+ 0,001	- 0,013	- 0,034
<u>Abs</u> %	- 37,5 %	+ 0,6 %	- 1,6 %	- 14,4 %
<u>M</u> %	- 37,7 %	+ 0,4 %	- 1,9 %	- 14,5 %

Unterschiede zwischen der 3. und der 4. Nacht

4.4 Die Unterschiede zwischen der vierten und fünften Nacht

Zwischen der vierten und der fünften Nacht bestanden ziemlich große Unterschiede (Tab. 42), die aber zum Teil dadurch bedingt waren, daß die Versuchsperson Nr. 7 KÖ.He. in der fünften Nacht Indexwerte aufwies, die sowohl von den Indexwerten der anderen Versuchspersonen als auch von den eigenen Indexwerten aus den vorhergehenden Nächten derart stark abwichen, so daß sie für einen Vergleich ungeeignet waren. Sie wurden deshalb ausgeschieden. Ohne die Versuchsperson KÖ.He. waren die Unterschiede vor allem bei den Sigma-Werten geringer.

Tab. 42

	Sigma	Vertex	K	Rho
Abs	+ 3701	- 558	+ 645	- 183
M/40s	+ 0,611	- 0,092	+ 0,108	- 0,030
Abs %	+ 111,4 %	- 37,1 %	+ 16,2 %	- 15,1 %
M %	+ 111,7 %	- 37,1 %	+ 16,4 %	- 15,0 %
Abs %	+ 45,7 %	- 23,4 %	+ 17,5 %	- 17,2 %
M %	+ 45,8 %	- 23,6 %	+ 17,6 %	- 17,2 %

(Erste bis vierte Zeile einschl. Vp.7 KÖ.He., fünfte und sechste Zeile Prozentwerte errechnet ohne Vp.7 KÖ.He.)

Unterschiede zwischen der 4. und der 5. Nacht

Die Gründe, warum die Versuchsperson Nr. 7 KÖ.He. in der fünften Nacht so stark abweichende Werte aufwies, sind nicht bekannt. Vermutlich lag bei ihr eine generelle individuelle Besonderheit vor, da sich ihr EEG auch in allen Nächten von dem der anderen Probanden deutlich unterschied. Deshalb wurden die Werte für Sigma ohne Berücksichtigung der Versuchsperson 7 errechnet.

Bei der Berechnung der Unterschiede zwischen den einzelnen Nächten (Abb. 11) wurden die Werte der jeweils vorhergehenden Nacht mit 100 % angenommen.

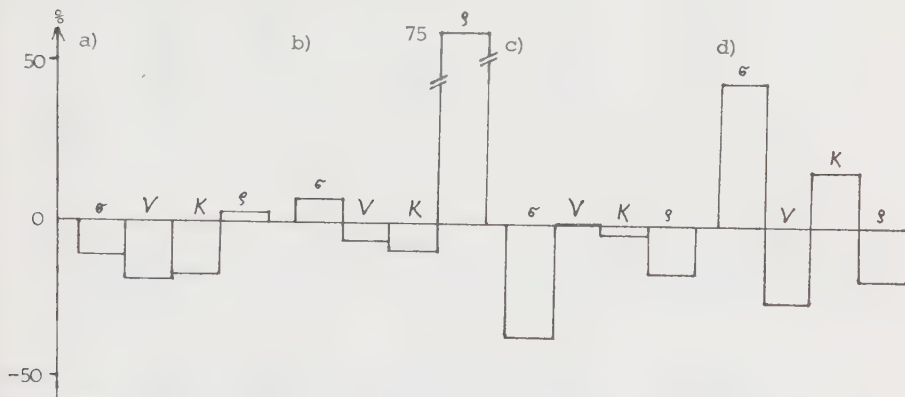


Abb. 11

Die prozentualen Unterschiede der einzelnen Grapho-Elemente zwischen a) der ersten und der zweiten, b) der zweiten und der dritten, c) der dritten und der vierten und d) der vierten und der fünften Nacht

4.5 Die Unterschiede zwischen der ersten und den beiden folgenden Nächten

Der mit Ausnahme der Rho-Serien geringe Unterschied zwischen der zweiten und dritten Nacht rechtfertigte das Zusammenfassen dieser beiden Nächte zu einer Gruppe. In den davon abweichenden Werten der ersten Nacht kam der "Effekt der ersten Nacht" zum Ausdruck. In der vierten und fünften Nacht hatten die Versuchspersonen ein Hypnotikum erhalten. Deshalb wurden auch die Werte dieser beiden Nächte zusammengefaßt und der Gruppe der zweiten und dritten Nacht gegenübergestellt, bei denen die Untersuchung nach Placebo-Gabe erfolgte (Tab. 43 - 45).

Tab. 43

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	0,837	0,315	0,879	0,135
2.u.3.	0,812	0,253	0,705	0,187
4.u.5.	0,502	0,203	0,714	0,186

Durchschnitt der Indexzahlen von allen 8 Versuchspersonen für eine 40-s-Epoche

Tab. 44

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	0,826	0,434	0,940	0,169
2.u.3.	0,705	0,317	0,748	0,127
4.u.5.	0,331	0,239	0,664	0,192

Durchschnitt der Indexzahlen von den ersten Zyklen aller 8 Versuchspersonen für eine 40-s-Epoche

Tab. 45

Nacht	Sigma	Vertex	K	Rho
1.	1,097	0,341	1,056	0,088
2.u.3.	1,145	0,238	1,183	0,079
4.u.5.	0,485	0,160	1,015	0,080

Durchschnitt der Indexzahlen von den zweiten Zyklen aller 8 Versuchspersonen für eine 40-s-Epoche

Tab. 46

	Sigma	Vertex	K	Rho
Gesamter Nachtschlaf	-19,7 %	-19,8 %	- 3,0 %	+38,5 %
1. Zyklus	-25,9 %	-20,4 %	- 14,7 %	-24,9 %
2. Zyklus	-30,2 %	+12,0 %	+ 4,4 %	-10,2 %

Prozentuale Änderung der Indexwerte der zweiten und dritten gegenüber denen der ersten Nacht bezogen auf 40-s-Epochen

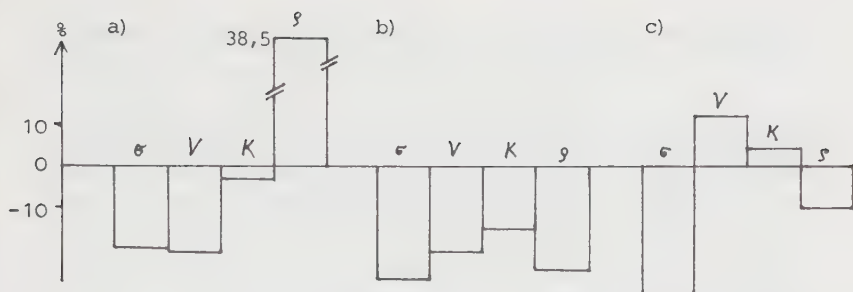


Abb. 12

Die prozentualen Unterschiede der einzelnen Grapho-Elemente zwischen der ersten und den beiden folgenden Nächten a) im gesamten Nachtschlaf, b) im ersten und c) im zweiten Schlafzyklus

Aus den Tabellen 43 - 45 wird ersichtlich, daß der Effekt der ersten Nacht darin zum Ausdruck kam, daß die Indexwerte für Sigma-Spindeln, Vertex-Wellen und K-Komplexe in der ersten Nacht größer waren als in der zweiten. Nur im zweiten Schlafzyklus stiegen die Werte für Sigma und K etwas an. Die Werte für Rho dagegen zeigten einen Anstieg bei Betrachtung des gesamten Nachtschlafes, während des 1. und 2. Schlafzyklus fielen sie jedoch ab.

Aus dem eben Gesagten läßt sich entnehmen, daß in den Werten für Vertex-Wellen der Effekt der ersten Nacht am besten zum Ausdruck kam und zwar in einem durchschnittlichen Absinken der Indexwerte um 19,7 % im gesamten Nachtschlaf, um 26,4 % im ersten bzw. um 30,2 % im zweiten Schlafzyklus.

Am zweitbesten kam der Effekt der ersten Nacht in den Indexwerten für die K-Komplexe zum Ausdruck und zwar in einer durchschnittlichen Abnahme von 19,8 % im gesamten Nachtschlaf bzw. um 20,4 % im ersten Schlafzyklus. Was sie zum Erkennen dieses Effektes etwas ungeeigneter machte, ist die

Tatsache, daß sie im zweiten Schlafzyklus um 12 % anstiegen.

Ähnliches läßt sich von den Indexwerten für die Sigma-Spindeln sagen. Der Anstieg im zweiten Schlafzyklus betrug hier zwar nur 4,4 %, dafür war die Abnahme um 3 % im gesamten Nachtschlaf bzw. um 14,7 % im ersten Schlafzyklus ebenfalls weniger stark ausgeprägt. Deshalb die Feststellung, daß der Effekt der ersten Nacht bei Sigma weniger deutlich zum Ausdruck kam als bei Vertex-Wellen und K-Komplexen.

Am schlechtesten zum Ausdruck kam er bei den Indexwerten für Rho-Serien. Hier ergab sich ein durchschnittlicher Anstieg von 38,5 % für die ganze Nacht, jedoch eine Abnahme um 24,9 % bzw. um 10,2 % im ersten und im zweiten Schlafzyklus.

Es konnte gezeigt werden, daß der Effekt der ersten Nacht dazu führte, daß die Häufigkeit der Grapho-Elemente, mit Ausnahme der Rho-Serien, deutlich über dem Mittelwert aller übrigen Nächte lag (Abb. 12). Daraus ergab sich ein Hinweis auf die Wirksamkeit des störenden Einflusses von Faktoren wie ungewohnte Umgebung, Störung des Schlafzeremoniells, ängstliche Erwartung etc.

4.6 Die Unterschiede zwischen den Wirkstoff- und den Placebonächten

Die Zunahme der Gewöhnung von der zweiten zur dritten und den weiteren Nächten schien eine vernachlässigenswert geringe Rolle zu spielen. Die Einflüsse der Gewöhnung waren offenbar geringer als die anderen Faktoren z.B. der Effekt eines Hypnotikums.

Die Unterschiede, die zwischen den Nächten mit Placebo und den Nächten mit dem Hypnotikum bestanden, werden in der Tabelle 47 wiedergegeben. Wie schon vorher, bedeutet auch hier ein positives Vorzeichen ein Ansteigen, ein negatives Vorzeichen ein Absinken der Indexwerte.

Tab. 47

	<u>Sigma</u>	<u>Vertex</u>	<u>K</u>	<u>Rho</u>
gesamter				
Nachtschlaf	- 38,2 %	- 19,8 %	+ 1,3 %	- 0,5 %
1. Zyklus	- 53,0 %	- 24,6 %	- 11,2 %	+ 51,2 %
2. Zyklus	- 66,6 %	- 32,8 %	- 14,2 %	+ 1,3 %

Prozentuale Änderung der Indexwerte der Wirkstoffnächte gegenüber denen der Placebonächte bezogen auf 40-s-Epochen

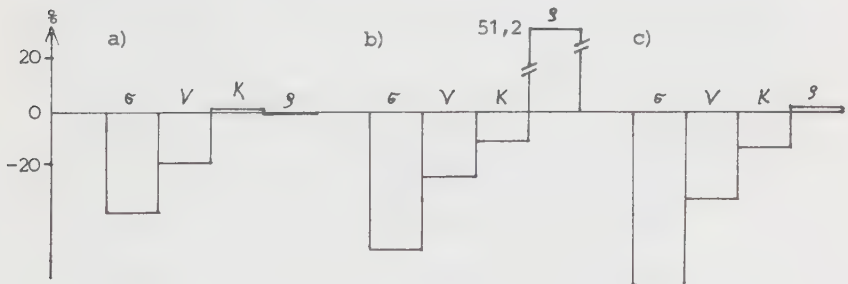


Abb. 13

Die prozentualen Unterschiede der einzelnen Grapho-Elemente zwischen den Placebo- und den Wirkstoffnächten a) im gesamten Nachtschlaf, b) im ersten und c) im zweiten Schlafzyklus

Es konnte gezeigt werden, daß die Werte für Sigma-Spindeln und Vertex-Wellen in den Wirkstoffnächten deutlich niedriger waren als in den Nächten mit Placebo. Dies galt sowohl

für die Werte für die gesamte Zeit des Schlafes als auch für die Werte in den einzelnen Schlafzyklen. In den Unterschieden der Sigma-Spindeln kam der Einfluß des Hypnotikums besonders stark zum Ausdruck. In den einzelnen Schlafstadien hatte das eben Gesagte auch für die Werte der K-Komplexe Gültigkeit. Nur bei den Werten für Rho schien die Gabe des Hypnotikums eher das Gegenteil, nämlich einen Anstieg zu bewirken (Abb. 13).

5. Die Unterschiede zwischen den Versuchspersonen mit 10 mg und denen mit 5 mg Mepiprazol

Es war zu prüfen, ob und in welchem Ausmaß der Effekt des Hypnotikums von der Menge desselben abhängig ist. Zu diesem Zweck wurde in zwei Tabellen die prozentuale Zu- bzw. Abnahme der Grapho-Elemente der Personen, die 10 mg Mepiprazol eingenommen hatten, mit der, die nur 5 mg erhalten hatten, verglichen. Die Werte, aus denen diese Prozentzahlen errechnet wurden, waren jeweils die Mittelwerte, bezogen auf eine 40-s-Epoche (Tab. 48 und 49).

Tab. 48

	<u>Sigma</u>	<u>Vertex</u>	<u>K</u>	<u>Rho</u>
gesamter				
Nachtschlaf	- 48,3 %	- 25,0 %	+ 4,1 %	- 10,5 %
1. Zyklus	- 44,9 %	+ 7,7 %	- 6,3 %	+ 247,7 %
2. Zyklus	- 83,8 %	- 63,7 %	- 18,6 %	+ 54,2 %

Prozentuale Unterschiede zwischen Placebo- und Wirkstoffnächten bei den Versuchspersonen, die 10 mg Mepiprazol erhalten hatten

Tab. 49

	<u>Sigma</u>	<u>Vertex</u>	<u>K</u>	<u>Rho</u>
gesamter Nachtschlaf	- 28,9 %	- 19,0 %	- 2,5 %	+ 3,4 %
1. Zyklus	- 59,5 %	- 36,6 %	- 11,3 %	+ 11,8 %
2. Zyklus	- 21,0 %	- 5,3 %	- 6,2 %	+ 3,1 %

Prozentuale Unterschiede zwischen Placebo- und Wirkstoffnächten bei den Versuchspersonen, die 5 mg Mepiprazol erhalten hatten

Ein Vergleich der Tabellen 47, 48 und 49 zeigt, daß die Richtung der Änderung (d.h. ob Zu- oder Abnahme) gleichbleibt, egal, ob die Versuchspersonen 10 oder 5 mg des Hypnotikums erhielten. Der Vergleich von Tabelle 48 mit Tabelle 49 zeigt, daß die Größe der Veränderungen von der Menge des Hypnotikums abhing: Nach der größeren Dosis des Hypnotikums waren die Unterschiede größer als nach der geringeren.

6. Die Verteilung der Grapho-Elemente auf die EEG-Stadien in der Einteilung nach RECHTSCHAFFEN

Um die Beziehung zwischen Schlaftiefe und Häufigkeit der Grapho-Elemente herzustellen wurde nun zunächst die Verteilung der Sigma-Spindeln auf die einzelnen Schlafstadien in der Einteilung nach RECHTSCHAFFEN (Tab. 50) untersucht. Bei der Berechnung der Mittelwerte (Tab. 51) wurde die Versuchsperson Nr. 7 KÖ.He. aus den schon früher erwähnten Gründen nicht berücksichtigt.

Tab. 50

Nacht	W	1	2	3	4
1.	9	1451	2998	828	127
2.	16	1363	2500	808	104
3.	6	1514	3045	757	57
4.	3	858	1953	297	10
5.	28	2368	3657	852	124

Summe der Sigma-Spindeln aller Vp. in der Einteilung der EEG-Stadien nach RECHTSCHAFFEN

Tab. 51

Nacht	W	1	2	3	4
1.	1,3	147,3	391,7	64,7	1,4
2.	2,0	150,9	308,3	100,6	14,9
3.	0,6	165,9	380,7	69,4	8,1
4.	0,4	86,1	172,7	18,6	0,0
5.	0,6	116,7	270,7	45,9	14,3

Durchschnittswerte der Sigma-Spindeln aller Vp. ausgenommen Vp. 7 KÖ.He., bezogen auf 40-s-Epochen

Da die Durchschnittswerte nur bei den Sigma-Spindeln unter Vernachlässigung der Versuchsperson 7 errechnet wurden, während bei den übrigen Grapho-Elementen die Durchschnittswerte aus allen 8 Versuchspersonen errechnet wurden, ergaben die Durchschnittswerte genau das gleiche Bild wie die Absolutwerte, auf die deshalb verzichtet werden konnte. Die Tabellen 52 - 54 gegen analog zu Tabelle 51 die Durchschnittswerte für Vertex-Wellen, K-Komplexe und Rho-Serien in der Einteilung nach RECHTSCHAFFEN wieder.

Tab. 52

Nacht	W	1	2	3	4
1.	0,9	85,8	132,6	11,5	0,5
2.	0,1	83,5	99,4	6,5	0,1
3.	0,9	86,8	93,6	5,5	0,4
4.	1,3	79,1	105,8	2,0	0,0
5.	0,1	48,5	67,3	2,3	0,3

Durchschnittswerte der Vertex-Wellen bezogen auf 40-s-Epo-
chen

Tab. 53

Nacht	W	1	2	3	4
1.	2,8	91,5	447,4	99,9	3,8
2.	2,4	95,4	355,5	86,5	3,6
3.	2,3	67,6	373,9	60,8	2,3
4.	1,0	87,3	371,1	39,0	0,4
5.	1,9	80,8	419,6	75,8	1,4

Durchschnittswerte der K-Komplexe bezogen auf 40-s-Epo-
chen

Tab. 54

Nacht	W	1	2	3	4
1.	0,9	44,9	47,9	5,6	0,1
2.	0,8	51,0	42,4	7,5	0,3
3.	0,1	102,8	67,0	7,4	0,0
4.	0,1	69,4	77,4	4,9	0,0
5.	0,1	58,1	62,5	8,0	0,1

Durchschnittswerte der Rho-Serien bezogen auf 40-s-Epo-
chen

Es zeigte sich, daß sich die Grapho-Elemente nicht zufäl-
lig auf die einzelnen Schlafstadien verteilten, sondern
mit Ausnahme der Rho-Serien bevorzugt im Stadium 2 auf-

traten. Das Ausmaß der Bevorzugung des Schlafstadiums 2 war nicht für alle Grapho-Elemente gleich stark ausgeprägt (Abb. 14 - 17). Zu beachten ist hierbei wieder der unterschiedliche Maßstab. Die Ordinaten der einzelnen Abbildungen stimmen nicht überein.

Für die Sigma-Spindeln galt, daß ihre Indexwerte im Stadium W am niedrigsten waren. Weshalb sie nicht vollständig fehlten ist noch zu diskutieren. Im Stadium 1 waren sie relativ häufig, im Stadium 2 aber doppelt so zahlreich. Hier wurde auch das eindeutige Maximum erreicht. Im Stadium 3 waren die Werte dann wieder geringer, deutlich unter denen des Stadiums 1. Im Stadium 4 waren sie dann nochmals deutlich vermindert, um rund 75 % gegenüber Stadium 3, wobei die Werte allerdings durchweg über denen des W-Stadiums lagen. In den Nächten mit Hypnotikum lagen die Werte in allen Schlafstadien, ausgenommen des Stadium 4, fast um ein Drittel niedriger als in den Placebo-Nächten. Aus dem Gesagten folgt, daß die Indexwerte für die Sigma-Spindeln in eindeutiger Abhängigkeit von dem jeweiligen Schlafstadium standen. Man konnte aus ihnen Rückschlüsse auf die Schlaftiefe ziehen. Auch der Effekt des Hypnotikums kam in ihnen deutlich zum Vorschein.

Die Kurven für die Vertex-Werte zeigten ein ähnliches Verhalten, allerdings waren hier die Unterschiede wesentlich geringer. Vor allem die Unterschiede zwischen den Werten des 1. und denen des 2. Stadiums waren sehr gering und bei einigen Personen lagen die Werte im Stadium 1 höher als im Stadium 2. Die Tatsache, daß das Maximum letztlich auch hier im Stadium 2 lag, war nur dadurch bedingt, daß es bei den Versuchspersonen mit den generell höheren Werten dort lag. Bei den 40 Einzelergebnissen aus den 5 Nächten jeder der 8 Versuchspersonen lag das Maximum 17 mal im

Ordinate: Häufigkeit der
Sigma-Spindeln

Abszisse: EEG-Stadien-
einteilung nach
RECHTSCHAFFEN

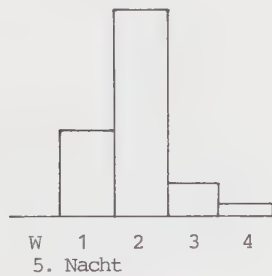
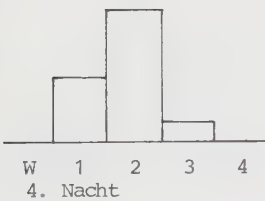
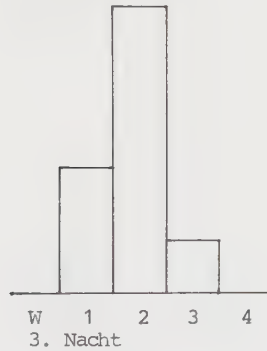
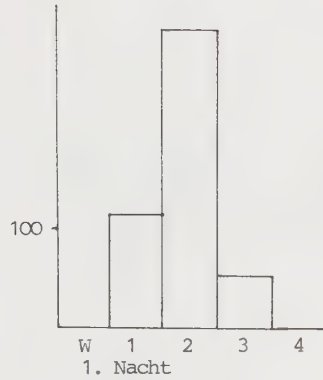


Abb. 14

Durchschnittliche Verteilung der Sigma-Spindeln auf die
einzelnen EEG-Stadien nach RECHTSCHAFFEN

Ordinate: Häufigkeit der
Vertex-Wellen

Abszisse: EEG-Stadien-
einteilung nach
RECHTSCHAFFEN

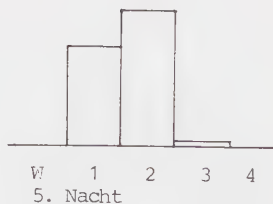
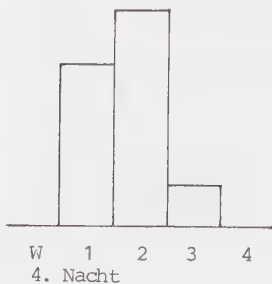
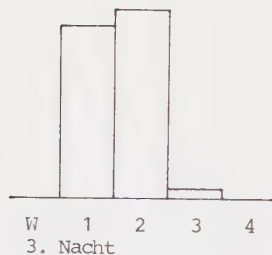
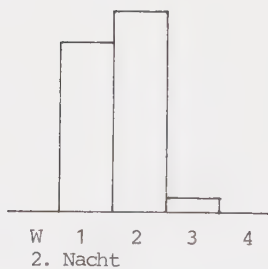
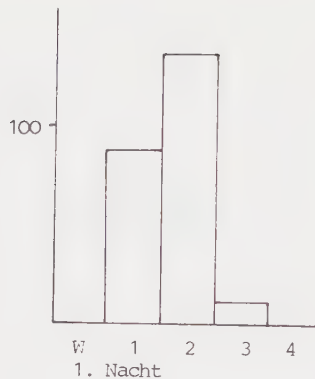


Abb. 15

Durchschnittliche Verteilung der Vertex-Wellen auf
die einzelnen EEG-Stadien nach RECHTSCHAFFEN

Ordinate: Häufigkeit der
K-Komplexe

Abszisse: EEG-Stadien-
einteilung nach
RECHTSCHAFFEN

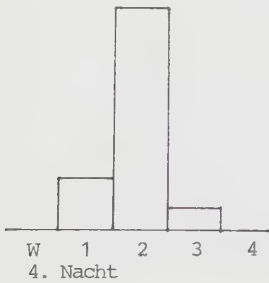
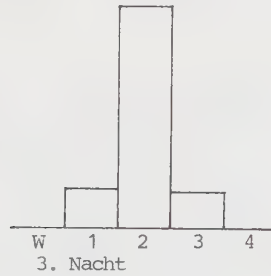
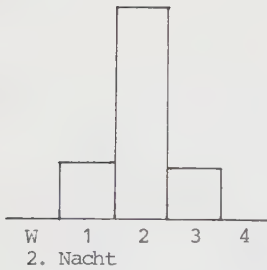
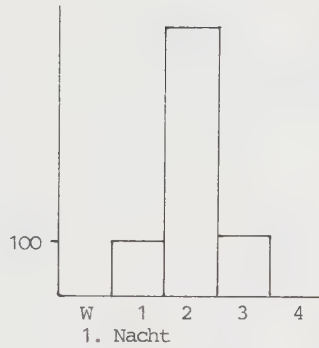


Abb. 16

Durchschnittliche Verteilung der K-Komplexe auf
die einzelnen EEG-Stadien nach RECHTSCHAFFEN

Ordinate: Häufigkeit der
Rho-Serien

Abszisse: EEG-Stadien-
einteilung nach
RECHTSCHAFFEN

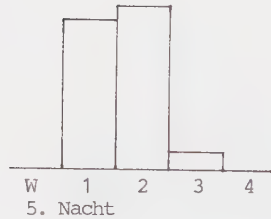
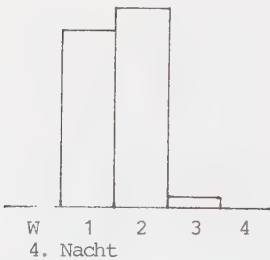
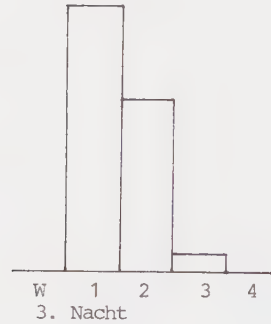
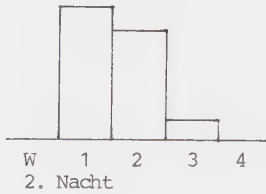
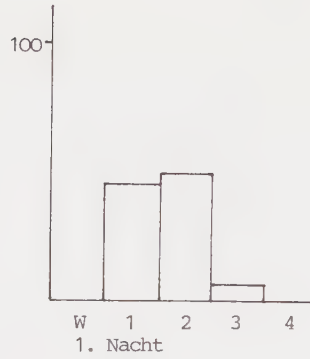


Abb. 17

Durchschnittliche Verteilung der Rho-Serien auf
die einzelnen EEG-Stadien nach RECHTSCHAFFEN

Stadium 1, 22 mal im Stadium 2, einmal waren die Werte gleich, es gab zwei Maxima.

Aufgrund dieser Tatsache läßt sich sagen, daß die Vertex-Wellen für das Erkennen der Schlafentiefe weniger geeignet waren. Bemerkenswert ist lediglich, daß die Schlafstadien W und 4 fast völlig frei von Vertex-Wellen waren. Was den Effekt des Hypnotikums angeht, so bestätigte sich auch hier das schon früher Gesagte, nämlich ein Absinken der Indexwerte nach Gabe des Hypnotikums. Nur im Stadium 2 der 4. Nacht ergab sich gegenüber der vorhergehenden Nacht ein Anstieg. Faßte man jedoch sinnvollerweise die 4. und die 5. Nacht (Wirkstoff-Nächte) zusammen, so ergab sich auch hier in den einzelnen Schlafstadien das erwartete Absinken der Indexwerte gegenüber den Nächten 2 und 3.

Im Gegensatz zu den Vertex-Werten zeigten die Werte für die K-Komplexe ein deutliches Maximum im Schlafstadium 2. Von diesem Maximum aus fielen die Indexwerte zu den Stadien 1 und 3 um über 75 % nahezu symmetrisch ab. Darauf folgte wiederum fast symmetrisch nach beiden Seiten ein noch stärkerer Abfall zu den Stadien W und 4. Dieses Verhalten machte die Indexwerte des K-Komplexes für die Einteilung in Schlafstadien und für die Bestimmung der Schlafstadien besonders geeignet. Zwischen den Nächten mit und ohne Hypnotikum zeigten sich auch nach Aufschlüsselung der Werte auf die verschiedenen Schlafstadien keine signifikanten Unterschiede, so daß die Aussage bestehen bleibt, daß die Werte des K-Komplexes für die Aufdeckung von Unterschieden in den Schlafzyklen bei Gabe eines Hypnotikums weniger geeignet sind.

Die Rho-Serien zeichneten sich ähnlich den Vertex-Wellen durch das Fehlen eines eindeutigen Maximums aus. Bei 40 Einzeldarstellungen ergab sich eine genaue Teilung der

Maxima auf die Stadien 1 und 2. Je 19 mal waren die Stadien 1 und 2 bevorzugt, zweimal gab es kein bzw. zwei Maxima, da die Werte für Stadium 1 und 2 gleich groß waren. Das Schlafstadium 3 zeigte demgegenüber allerdings deutlich niedrigere Werte. Die Stadien W und 4 waren von Rho-Serien fast frei. Der Vergleich zwischen den Placebo-Nächten und den Nächten mit Mepiprazol ergab, daß die Werte für Rho in den Stadien W, 1, 3 und 4 in den Placebo-Nächten höher waren als in den Wirkstoff-Nächten. Nur im Stadium 2 zeigte sich in den Wirkstoff-Nächten ein leichter Anstieg gegenüber den Placebo-Nächten. Dies steht nun allerdings im Widerspruch zu den vorher gemachten Aussagen, nach denen Mepiprazol eine Vermehrung von Rho-Serien bewirken soll.

So läßt sich abschließend sagen, daß Rho-Serien in allen Stadien vorkommen. Sie sind weder für eine Aussage über die Wirkung von Mepiprazol noch für die Einteilung der Schlafstadien geeignet.

7. Die Verteilung der Grapho-Elemente auf die EEG-Stadien in der Einteilung nach KUGLER

Was bisher über die Beziehung der Häufigkeit der einzelnen Grapho-Elemente zur Schlaftiefe gesagt wurde, gilt nur für die Stadieneinteilung der Schlaftiefe nach RECHTSCHAFFEN. Die Einteilung nach KUGLER bzw. LOOMIS gibt ein teilweise stark verändertes Bild (Tab. 55 - 58).

Tab. 55

Nacht	A ₀	A _{1,2}	B	C	D	E
1.	0,1	2,7	350,9	225,7	27,0	0,0
2.	0,3	3,0	302,1	203,1	60,9	1,1
3.	0,0	3,7	331,0	255,3	34,0	0,7
4.	0,0	1,4	194,9	102,9	7,3	0,0
5.	0,0	2,0	229,3	189,6	25,7	1,4

Sigma-Durchschnittswerte in der Einteilung nach KUGLER
bezogen auf 40-s-Epochen

Tab. 56

Nacht	A ₀	A _{1,2}	B	C	D	E
1.	0,1	1,5	180,6	42,8	6,3	0,0
2.	0,0	1,5	145,4	39,6	3,4	0,0
3.	0,0	4,3	140,0	41,0	1,8	0,0
4.	0,0	2,9	146,5	38,3	0,5	0,0
5.	0,0	2,6	84,6	30,1	1,0	0,0

Vertex-Durchschnittswerte bezogen auf 40-s-Epochen

Tab. 57

Nacht	A ₀	A _{1,2}	B	C	D	E
1.	0,9	5,1	295,0	296,6	46,4	0,3
2.	0,0	8,6	261,5	236,4	36,9	0,0
3.	0,0	7,5	211,3	262,0	25,5	0,5
4.	0,0	5,5	270,0	212,6	10,3	0,4
5.	0,0	5,4	236,8	316,1	21,0	0,1

K-Durchschnittswerte bezogen auf 40-s-Epochen

Tab. 58

Nacht	A ₀	A _{1,2}	B	C	D	E
1.	0,1	2,0	66,0	28,0	3,3	0,0
2.	0,0	2,9	70,9	24,5	3,6	0,0
3.	0,0	3,3	138,0	34,8	1,3	0,0
4.	0,0	1,5	114,6	33,9	1,8	0,0
5.	0,0	1,0	94,6	31,9	1,4	0,0

Rho-Durchschnittswerte bezogen auf 40-s-Epochen

Zu den vier Grapho-Elementen kann generell gesagt werden, daß die Wirkung des Hypnotikums in der Einteilung nach KUGLER genau so gut bzw. schlecht zum Ausdruck kam wie in der Einteilung nach RECHTSCHAFFEN. Im Einzelnen heißt das, daß bei den Sigma-Spindeln der Einfluß des Hypnotikums sehr gut, bei den Vertex-Wellen gut, bei den K-Komplexen und den Rho-Serien weniger gut zum Vorschein kam.

Gemeinsam war allen vier Grapho-Elementen, daß sie in den Stadien A₀ und E fast nie auftraten. Im Stadium A_{1,2} traten sie nur vereinzelt auf (Abb. 18 - 21).

Im Gegensatz zu der Einteilung von RECHTSCHAFFEN, wo die Darstellungen der Sigma-Spindeln eine Pyramide mit einem An- und Abstieg zeigten (Abb. 14), hatten sie bei der Einteilung nach KUGLER folgende Verteilung: Vom Stadium A_{1,2} ein fast senkrechter Anstieg zum Stadium B, wo gleichzeitig das Maximum erreicht wurde. Dann ein stufenförmiges Absinken der Werte über die Stadien C und D nach E, wo, wie schon erwähnt, der Nullpunkt wieder erreicht wurde (Abb. 18).

Ordinate: Häufigkeit der
Sigma-Spindeln

Abszisse: EEG-Stadien-
einteilung nach
KUGLER

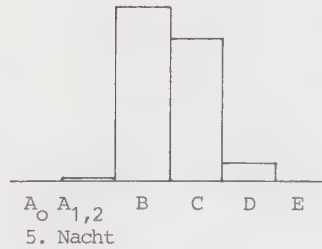
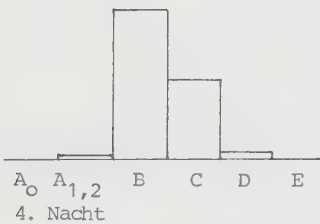
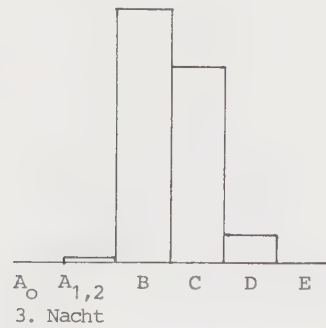
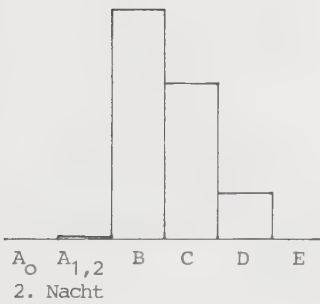
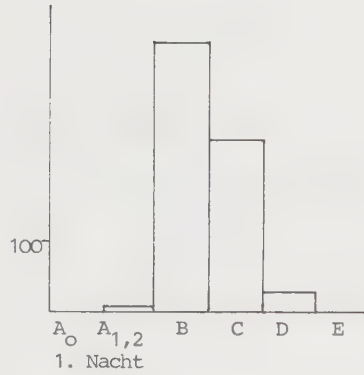


Abb. 18

Durchschnittliche Verteilung der Sigma-Spindeln auf
die einzelnen EEG-Stadien nach KUGLER

Ordinate: Häufigkeit der
Vertex-Wellen

Abszisse: EEG-Stadien-
einteilung nach
KUGLER

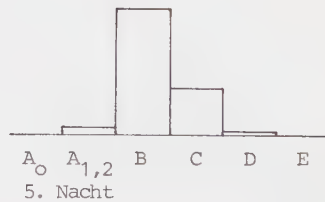
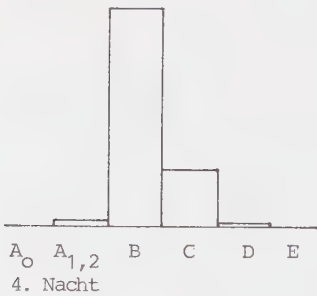
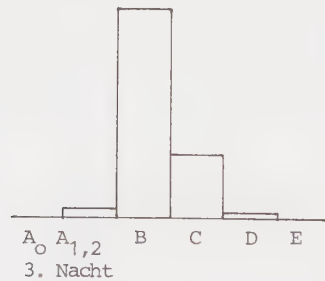
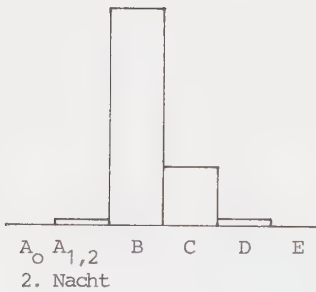
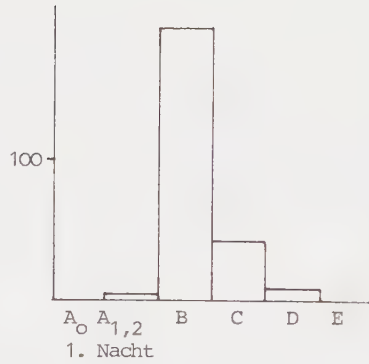


Abb. 19

Durchschnittliche Verteilung der Vertex-Wellen auf
die einzelnen EEG-Stadien nach KUGLER

Ordinate: Häufigkeit der
K-Komplexe

Abszisse: EEG-Stadien-
einteilung nach
KUGLER

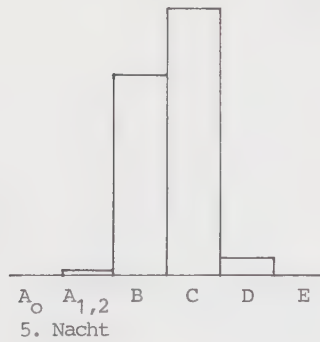
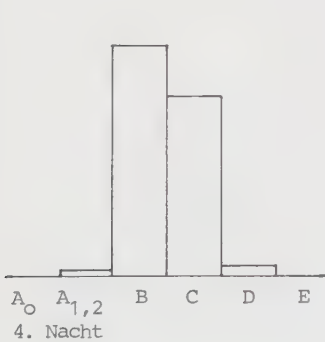
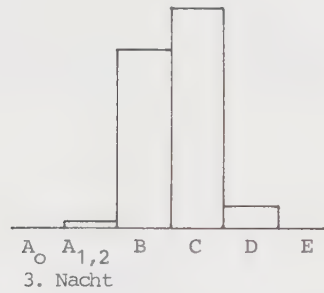
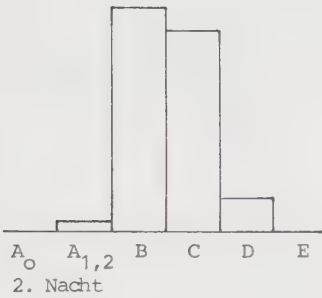
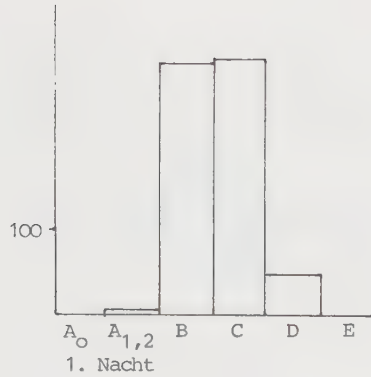


Abb. 20

Durchschnittliche Verteilung der K-Komplexe auf
die einzelnen EEG-Stadien nach KUGLER

Ordinate: Häufigkeit der
Rho-Serien

Abszisse: EEG-Stadien-
einteilung nach
KUGLER

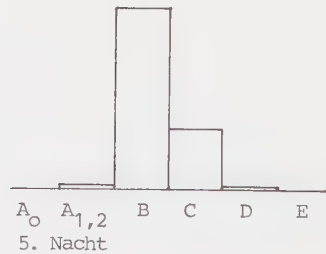
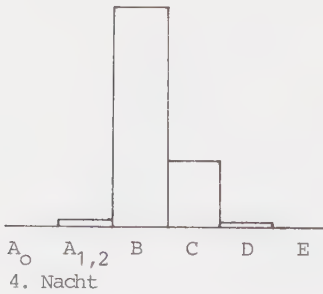
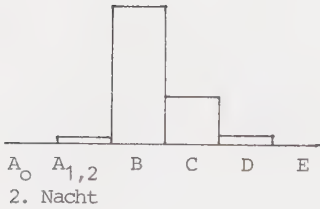
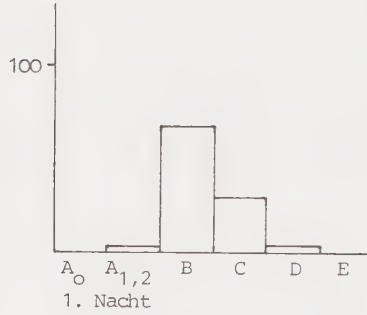


Abb. 21

Durchschnittliche Verteilung der Rho-Serien.auf die
einzelnen EEG-Stadien nach KUGLER

Auch die Werte für Vertex und Rho zeigten dieses Verhalten, so daß hier auch sie eine wertvolle Hilfe bei der Einteilung der Schlafstadien sind, anders als bei der Einteilung nach RECHTSCHAFFEN (Abb. 19 und 20).

Die Werte für den K-Komplex jedoch, die zu der Einteilung nach RECHTSCHAFFEN am verlässlichsten herangezogen werden können, sind bei der Einteilung nach KUGLER nicht geeignet. Sie kamen nämlich in den Stadien B und C nahezu gleich häufig vor. Es trat hier das gleiche Phänomen auf wie bei den Rho-Werten in der Einteilung nach RECHTSCHAFFEN (Abb. 17), nämlich, daß sich die Maxima gleichmäßig auf zwei Stadien verteilten. Bei den Indexwerten für die K-Komplexe lag das Maximum bei 40 Einzelergebnissen je 20 mal im Stadium B und C (Abb. 21).

V. DISKUSSION

Bei der vorliegenden Untersuchung ließ der Vergleich von je zwei Nächten mit Mepiprazol und zwei Nächten mit Placebo bei nur 8 Versuchspersonen keine statistisch gesicherten Einzelergebnisse erwarten. Es wurde deshalb auf Signifikanzberechnungen verzichtet.

Zunächst fiel auf, daß Grapho-Elemente des Schlafes auch im Wachzustand auftraten. Dieses Phänomen läßt sich durch Mittelwertbildung erklären: In einer Epoche, die nach den dominierenden Stadien als "Wachheit" klassifiziert werden muß, können eingeschobene kurze Schläfrigkeits- oder Schlafstadien beginnen, die das Auftreten von Grapho-Elementen des Schlafes in Wachstadien erklären.

Die Grapho-Elemente des Schlafes verteilten sich nicht gleichmäßig auf alle Schlafstadien. Dies war logischerweise zu erwarten, da ja die Bestimmung der einzelnen Schlafstadien den Bestand der einzelnen Grapho-Elemente als Kriterium miteinbezieht.

Bemerkenswert war weiterhin, daß die Summe aller Grapho-Elemente ein annähernd konstantes Verteilungsprofil für alle Nächte hatte, daß die Absolutwerte jedoch nicht unerhebliche Unterschiede aufwiesen. Es war dies der Ausdruck für die stärkere Variabilität der Schlafstadien mit den häufigeren Reaktionen auf Afferenzen: Nach der Eingewöhnung waren die Reaktionen und rascheren Variationen verringert und unter dem Einfluß von Mepiprazol noch stärker reduziert.

Die Unterschiede in der Häufigkeit in den einzelnen Schlafstadien waren nicht für alle Grapho-Elemente gleich:

Die Sigma-Spindeln waren etwa im Verhältnis 2:4:1 auf die Schlafstadien 1, 2 und 3 verteilt.

Bei den Vertex-Wellen hatte die Verteilung das Verhältnis von ungefähr 8:10:1.

Die K-Komplexe verteilten sich im Verhältnis 1:4:1 auf die Stadien 1, 2 und 3.

Die Rho-Serien schließlich wiesen eine Verteilung von 8:8:1 auf.

Bei der Einteilung nach KUGLER kamen die Unterschiede zwischen den Stadien A und B deutlicher zum Vorschein.

Hier reichte die Verteilung von einem Verhältnis 1:40 bis zu einem Verhältnis von 1:100. Diese Einteilung ist daher für die Differenzierung der Übergänge vom Wachzustand in die beginnenden Schläfrigkeitsstadien (A_2 , B_0 , B_1) besser geeignet als die Stadieneinteilung nach der Definition von RECHTSCHAFFEN. Es muß jedoch noch angemerkt werden, daß Rho-Serien, die sich aufgrund der vorliegenden Untersuchungen als durchaus verlässliche Einteilungshilfen erwiesen hatten, bei der Schlafstadieneinteilung nach KUGLER nicht berücksichtigt sind.

Der Effekt der ersten Nacht kam bei allen Untersuchungen zum Ausdruck. Er war so stark, daß er nicht vernachlässigt werden darf und den Effekt eines Hypnotikums bei weitem übertreffen kann. Dagegen waren die Unterschiede zwischen der 2. und 3. Nacht vernachlässigenswert gering. Sie waren auch geringer als die durch den Effekt des Hypnotikums bewirkten Unterschiede. Die Unterschiede zwischen der 4. und der 5. Nacht können durch Rebound erklärt werden. Da die vorherige Schlafvertiefung nicht noch weiter zunehmen konnte, wurde sie kompensiert. Der Vergleich der einzelnen Schlafzyklen zeigte, daß eine Veränderung des ersten Schlafzyklus zum Teil durch eine gegensinnige Veränderung

des zweiten Schlafzyklus kompensiert werden konnte. Die Veränderung in den Werten aus der gesamten Nacht war daher geringer als die Veränderung in den ersten Schlafzyklen. Das Verhältnis dieser Änderungen im ersten und zweiten Schlafzyklus war unter dem Einfluß des Hypnotikums ähnlich wie bei Placebo: Auch bei Wirkstoffgabe wurden die Einflüsse auf den ersten Schlafzyklus besonders deutlich und im zweiten zum Teil kompensiert.

Das spricht dafür, daß der Einfluß eines Mittels zwar länger dauern kann als der erste Schlafzyklus, jedoch nicht ausreicht, den kompensatorischen gegensinnigen Effekt des zweiten Schlafzyklus vollständig aufzuheben.

Es konnte nicht ausgeschlossen werden, daß Substanzen mit längerer Wirkungsdauer auch den zweiten und die nachfolgenden Zyklen stärker beeinflussen würden.

Beim Vergleich der ersten mit der zweiten Wirkstoffnacht zeigte sich, daß die Einflüsse des Hypnotikums bei der zweiten Wirkstoffgabe geringer waren als bei der ersten. Es scheint darin der Beginn einer Gegenregulation zum Ausdruck zu kommen.

Der Einfluß eines Wirkstoffes aus der Piperazinreihe auf die Grapho-Elemente zeigte sich darin, daß die Sigma-Spindeln offenbar ganz besonders unterdrückt wurden. Piperazin scheint rasche Tätigkeit zu verringern. Aber auch bei den Vertex-Wellen und den K-Komplexen ließ sich eine deutliche Verringerung feststellen. Das läßt den Schluß zu, daß die Verarbeitung von Afferenzen und die raschen spontanen Schwankungen verringert wurden. Dafür spricht auch, daß in der ersten Nacht der Schlaf offenbar schlecht war, die Reaktionen in der ersten Nacht waren häufiger und die Schwankungen groß.

Es muß jedoch besonders darauf hingewiesen werden, daß sich die festgestellten Veränderungen nur auf die Analyse von Mepiprazol beziehen. Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß bei anderen Mitteln ganz anders geartete Veränderungen auftreten.

Das Phänomen, daß die Werte bei zunehmender Schlafneigung abfielen und nicht zunahmen, ist weiter nicht verwunderlich. Wenn nämlich die Grapho-Elemente Ausdruck der Verarbeitung von Afferenzen und von raschen spontanen Schwankungen sind, die sich durch Gabe von Mepiprazol unterdrücken lassen, so ist zu erwarten, daß sie um so mehr zurückgehen, je tiefer der Schlaf ist.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Der Effekt der ersten Nacht kommt in den einzelnen Meßgrößen verschieden deutlich zum Ausdruck und zwar in der Reihenfolge 1. Vertex-Wellen, 2. K-Komplexe, 3. Sigma-Spindeln, 4. Rho-Serien.
2. Nach Gabe des Hypnotikums fallen die Indexwerte für Sigma-Spindeln und Vertex-Wellen ab, bleiben für die K-Komplexe indifferent und steigen für Rho-Serien an.
3. Diese Unterschiede in den Indexwerten sind bei der Gabe von 10 mg Mepiprazol größer als bei Gabe von 5 mg.
4. Der Effekt des Hypnotikums macht sich nicht nur im Schlaf der gesamten Nacht und in den einzelnen Schlafzyklen, sondern auch in den einzelnen Schlafstadien bemerkbar.
5. Die Häufigkeit der Grapho-Elemente in den verschiedenen Schlafstadien ist unterschiedlich, numerisch auswertbar und somit eine Ergänzung der Indexwerte für die Schlaf-tiefen.
6. Die Grapho-Elemente spielen bei der Einteilung der Schlafstadien von Kugler eine größere Rolle als bei der Einteilung von RECHTSCHAFFEN.
7. Bei der Einteilung nach RECHTSCHAFFEN sind die Unterschiede in den Indexwerten für die K-Komplexe und die Sigma-Spindeln größer als die der Vertex-Wellen und Rho-Serien.
8. Bei der Einteilung von KUGLER sind die Unterschiede der Sigma-Spindeln, Vertex-Wellen und Rho-Serien größer als die der K-Komplexe.

VII. L I T E R A T U R

1. BAUST, W.: "Phänomenologie des Schlafes."
In Ermüdung, Schlaf, Traum.
Ed. W. BAUST, S. 99 - 144, Wissenschaftl.
Verlagsgesellschaft Stuttgart (1970)
2. BERGER, H.: "Über das Elektroencephalogramm des Menschen."
XIV. Mitteilung. Arch. Psychiatr. Zschr. Nervenkr.
108 (1938)
3. FISCHGOLD, H. and SCHWARTZ, B.A.:
"A clinic electroencephalographic and
polygraphic study of sleep in the human adult."
In "The nature of sleep", a Ciba foundation symposium,
herausgegeben von G.E.W. WOLSTERHOLME and M.P. CONNOR,
J.A. CHURCHILL Ltd., London (1961)
4. JOVANOVIĆ, U.J.: "Normal sleep in man."
Hippokrates-Verlag, Stuttgart (1971)
5. JOVANOVIĆ, U.J.: "The nature of sleep"
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1973)
6. KUGLER, J.: "Elektroencephalographie in Klinik und Praxis."
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. 1966
7. KUGLER, J.: "K-Komplexe."
In EEG/EMG 4 (1973) 34 - 36
8. KUGLER, J.: "Die Bestimmung der Schlafstadien mittels
EEG - ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen. -"
Med. Monatsspiegel MERCK 6 (1973) 141 - 145

9. KUGLER, J.: "Indexwerte bestimmter Grapho-Elemente in Hypnogrammen."
In "Die Quantifizierung des Elektroencephalogrammes", herausgegeben. G.K. Schenk 1974, S. 135 - 136
10. KUGLER, J.; LAUB, M.: "Lambdoid-Wellen (RHO-Wellen) im Schlaf." In "Nature of Sleep", G. Fischer-Verlag 1973, S. 31 - 35
11. KUGLER, J.; JOHANNES, K.-J.; LAUB, M.; TULUWEIT, K.:
"Elektroencephalographische Vigilanzbestimmungen nach Gabe von Amitriptylin-N-oxid."
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (I), 3 (1978) 475 - 479
12. LOOMIS, A.L.; HARVEY, E.N. and HOBART, G.A.:
"III. Distribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep."
I. Neurophysiol., Springfield, 1 (1938)
13. LÜCKER, P.: "Zur Pharmakokinetik des H 4007 (EMD)."
Klinische Untersuchungen. Laboratorium für Human-Pharmakokinetik 2/70 Darmstadt Sept. 1970
14. RECHTSCHAFFEN, A.; WOLPERT, E.A.; DEMENT, W.C.; MITCHELL, St.A.; FISCHER, Ch.:
"Nocturnal Sleep of Narkoleptics"
EEG Clin. Neurophysiol. 15 (1963)
15. RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A.; et al.: A manual of standardized terminologie, technics scoring systems of sleep stages of human subjects. Publ. Health Serv., U.S. Government Printing Office Washington D.C. (1968)

16. RENNEKAMP, H.: "Zur Pharmakokinetik der Substanz EMD."
Humanpharmakologisches Zentrum 12/71 Darmstadt
Juni 1971
17. ZWICKL, A.: "Herzschlagfrequenz, Atemfrequenz und
Körpertemperatur im natürlichen Nachtschlaf und
unter dem Einfluß von Mepiprazol."
Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysio-
logie und EEG-Diagnostik der Univ. München, Med.
Fak., Diss. 1976

L E B E N S L A U F

Am 23. Februar 1950 wurde ich, Walter Ludwig Siebert, als Sohn des Schreinermeisters Ludwig Siebert und seiner Ehefrau Walburga, geb. Rebele, in Donauwörth geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Monheim von 1956 bis 1961 und des humanistischen Gymnasiums in Eichstätt von 1961 bis 1970, bestand ich dort im Juni 1970 das Abitur.

Im Sommersemester 1971 begann ich an der Universität München das Studium der Zahnheilkunde. Im Herbst 1973 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung, im März 1977 die zahnärztliche Prüfung.

Beruflich tätig war ich bisher in einer freien zahnärztlichen Praxis, als Stabsarzt bei der Bundeswehr und als Assistent an der Münchener Universitätsklinik.

